

**NITROTRIAZOLE COMPOUND****BEST AVAILABLE COPY**

**Patent number:** JP7149737  
**Publication date:** 1995-06-13  
**Inventor:** KAGITANI TSUTOMU; others: 06  
**Applicant:** ASAHI DENKA KOGYO KK; others: 02  
**Classification:**  
- international: C07D249/14; A61K31/41; A61K31/70;  
C07D403/06; C07D405/06  
- european:  
**Application number:** JP19930191563 19930622  
**Priority number(s):**

**Abstract of JP7149737**

**PURPOSE:** To obtain the new compound useful as a radiosensitizer capable of promoting the inactivation by exposing an intractable hypoxic cell present in malignant tumors to radiation.

**CONSTITUTION:** This nitrotriazolylcarboxamide compound is expressed by formula I [X is NH-R1 (R1 is H, a 1-8C alkyl, a hydroxyalkyl or an alkoxyalkyl) or NR2 (R2 is pentamethylene or oxadiethylene)], e.g. 2-(3'-nitro-1'-triazolyl)acetic acid morpholide expressed by formula II. The compound expressed by formula I is obtained by reacting, e.g. 3-nitro-1,2,4-triazole with a halocarboxylic acid ester or an acrylic acid ester, providing a (3-nitro-1,2,4-triazolyl)carboxylic acid ester and then reacting and amidating, etc., the resultant compound with the corresponding amine compound.

---

Data supplied from the esp@cenet database - Patent Abstracts of Japan

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-149737

(43) 公開日 平成7年(1995)6月13日

(51) Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 249/14	5 0 6			
A 6 1 K 31/41	A D U			
31/70				
C 0 7 D 403/06	2 0 5			
405/06	2 4 9			

審査請求 有 発明の数 1 書面 (全 7 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平5-191563  
(62) 分割の表示 特願昭60-34499の分割  
(22) 出願日 昭和60年(1985)2月25日

(71) 出願人 000000387  
旭電化工業株式会社  
東京都荒川区東尾久7丁目2番35号  
(71) 出願人 593146969  
日本触媒化学工業株式会社  
大阪府大阪市中央区高麗橋4丁目1番1号  
(71) 出願人 593146970  
京都大学長 西島 安則  
京都府京都市左京区吉田本町(番地なし)  
(72) 発明者 鎌谷 勤  
京都府京都市左京区吉田神楽岡町3番地の  
16  
(74) 代理人 弁理士 羽鳥 修

最終頁に続く

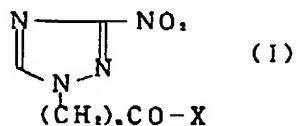
(54) 【発明の名称】 ニトロトリアゾール化合物

(57) 【要約】

【目的】 低毒性で高い増感効果を奏し、特に、悪性腫瘍中に存在する難治癌性低酸素細胞の放射線照射による不活性化を促進する放射線増感剤として有用なニトロトリアゾール化合物の提供。

【構成】 下記【化1】の一般式(I)で表されるニトロトリアゾール化合物。

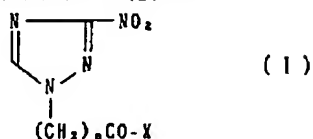
【化1】



(式中、Xは-NH-R<sub>1</sub>または-N≡R<sub>2</sub>を示し、nは1または2を示す。R<sub>1</sub>は水素原子、炭素原子数1~8のアルキル基、ヒドロキシアルキル基またはアルコシアルキル基を示し、R<sub>2</sub>はペンタメチレン基またはオキサジエチレン基を示す。)

## 【特許請求の範囲】

次の一般式 (I) で表されるニトロトリアゾール化合物 \*



(式中、X は -NH-R<sub>1</sub> または -N(R<sub>2</sub>) 示し、n は 1

または 2 を示す。R<sub>1</sub> は水素原子、炭素原子数 1 ～ 8 のアルキル基、ヒドロキシアルキル基またはアルコキシアルキル基を示し、R<sub>2</sub> はペンタメチレン基またはオキサジエチレン基を示す。)

## 【発明の詳細な説明】

〔産業上の利用分野〕 本発明はニトロトリアゾール化合物に関し、詳しくは、悪性腫瘍中に存在する難治癒性低酸素細胞の放射線照射による不活性化を促進する放射線増感剤として有用なニトロトリアゾールカルボン酸アミド化合物に関する。

〔従来の技術及び発明が解決しようとする課題〕 従来悪性腫瘍の治療法として、放射線治療法、外科治療法、化学治療法、免疫治療法等が用いられており、なかでも放射線治療法は長年に渡って利用されている効果的な治療法である。しかしながら、放射線治療によっても治癒しない場合のあること、及び一旦は治癒しても腫瘍が再発する場合のあることが問題とされている。この原因として、腫瘍組織自身の持つ放射線抵抗性及び酸素が欠乏した放射線抵抗性の細胞が腫瘍中に存在すること等があげられる。事実、放射線照射実験において、酸素を排除した雰囲気中の細胞は、酸素共存下の細胞の 2 ～ 3 倍も放射線に対して抵抗力を有することが知られている。このような現状から、放射線に対する低酸素細胞の感受性を※

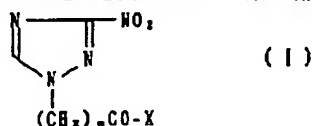
\* 物。

20

※高める薬剤としての低酸素細胞増感剤は、放射線治療効果を向上させる極めて有効な手段としてその開発が強く要望されていた。このような観点から、従来、いくつかの低酸素細胞増感剤が開発され、例えば、ニトロイミダゾール誘導体はその代表的なものとして知られている。しかしながら、ニトロイミダゾール誘導体の代表的な化合物の一つであるミソニダゾールは動物移植腫瘍実験において無添加時の約 2 倍の増感効果を示すが、神経毒性を有するため大量投与が困難であり、臨床応用可能な投与量で人体に適用した結果からは増感効果が認められていない。このため、ミソニダゾールよりも低毒性でより高い増感効果を奏する化合物を見出すことが強く望まれていた。

30

〔課題を解決するための手段〕 本発明者等は、低毒性でより高い増感効果を奏する化合物を見出すべく鋭意検討を重ねた結果、次の一般式 (I) で表される特定の置換基を有するニトロトリアゾール化合物が低酸素細胞の放射線に対する感受性を著しく増加させ、放射線治療の効果を増大させ得ることを見出した。



(式中、X は -NH-R<sub>1</sub> または -N(R<sub>2</sub>) 示し、n は 1

または 2 を示す。R<sub>1</sub> は水素原子、炭素原子数 1 ～ 8 のアルキル基、ヒドロキシアルキル基またはアルコキシアルキル基を示し、R<sub>2</sub> はペンタメチレン基またはオキサジエチレン基を示す。)

以下、本発明の特定の置換基を有するニトロトリアゾール化合物について詳述する。上記化合物において、R<sub>1</sub> で示される炭素原子数 1 ～ 8 のアルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第二ブチル、アミル、ヘキシル、ヘプチル、オ

クチル、イソオクチル、2-エチルヘキシル等があげられ、ヒドロキシアルキル基としては、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシプロピル等があげられ、アルコキシアルキル基としては、メトキシエチル、エトキシエチル、ブトキシエチル等があげられる。従って、本発明の

50

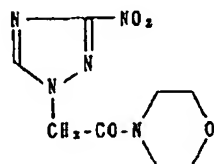
3

前記一般式(1)で表される化合物としては、2-(3'-ニトロ-1'-トリアゾリル)酢酸アミド、2-(3'-ニトロ-1'-トリアゾリル)酢酸ブチルアミド、2-(3'-ニトロ-1'-トリアゾリル)酢酸エタノールアミド、2-(3'-ニトロ-1'-トリアゾリル)酢酸イソプロパノールアミド、2-(3'-ニトロ-1'-トリアゾリル)酢酸プロパノールアミド、2-(3'-ニトロ-1'-トリアゾリル)酢酸-2"-メトキシエチルアミド、2-(3'-ニトロ-1'-トリアゾリル)酢酸ピペリジド、2-(3'-ニトロ-1'-トリアゾリル)酢酸モルホリド、3-(3'-ニトロ-1'-トリアゾリル)プロピオン酸エチルアミド、3-(3'-ニトロ-1'-トリアゾリル)プロピオン酸エタノールアミド、3-(3'-ニトロ-1'-トリアゾリル)プロピオン酸モルホリド等があげられる。これらの化合物は、例えば、3-ニトロ-1, 2, 4-トリアゾールとハロカルボン酸エステル或いはアクリル酸エステルを反応させて(3-ニトロ-1, 2, 4-トリアゾリル)カルボン酸エステルを製造し、その後、対応するアミン化合物を反応させてアミド化する等の方法により容易に製造することができる。

〔実施例〕次に、本発明の化合物を具体的な実施例によってより詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例によって限定されるものではない。

#### 実施例1

##### 2-(3'-ニトロ-1'-トリアゾリル)酢酸モルホリドの製造



2-(3'-ニトロ-1'-トリアゾリル)酢酸メチル 1gを2mlのモルホリンに加え、80~90℃で5時間攪拌した。過剰のモルホリンを減圧下に溜去し、淡黄色固体の生成物を得た。クロロホルムより再結晶し、融点157.5~159℃の無色結晶800mgを得た。赤外分光分析及び元素分析の結果は下記の如くであり、目的物であることを確認した。

IR (KBr法) : 3170、1670、1550、1510、1320及び1120 cm<sup>-1</sup>

元素分析 (C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>O<sub>3</sub>N<sub>3</sub>)

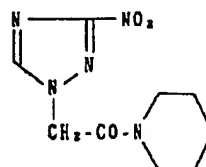
	C %	H %	N %
測定値	39.45	4.52	29.00
計算値	39.83	4.56	29.05

#### 実施例2

##### 2-(3'-ニトロ-1'-トリアゾリル)酢酸ピペリ 50

4

#### ジドの製造



2-(3'-ニトロ-1'-トリアゾリル)酢酸メチル 1gを2mlのピペリジンに加え、80~90℃で5時間攪拌した。過剰のピペリジンを減圧下に溜去し、淡黄色固体の生成物を得た。クロロホルムより再結晶し、融点122.5~123.4℃の無色結晶750mgを得た。

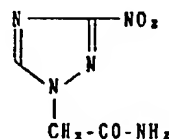
IR (KBr法) : 3070、1660、1560、1510、1320、及び1310 cm<sup>-1</sup>

元素分析 (C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>O<sub>3</sub>N<sub>3</sub>)

	C %	H %	N %
測定値	44.88	5.39	29.33
計算値	45.19	5.44	29.29

#### 実施例3

##### 2-(3'-ニトロ-1'-トリアゾリル)酢酸アミドの製造



2-(3'-ニトロ-1'-トリアゾリル)酢酸メチル 1gをメタノール2mlに懸濁し、0~5℃で28%アンモニア水2gを滴下し、その後0~10℃で2時間攪拌した。一夜放置後、析出した固体をろ別し、メタノール/クロロホルムより再結晶し、融点191~192℃の白色結晶を得た。

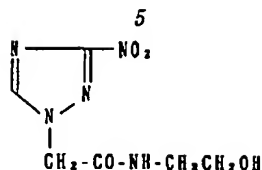
IR (KBr法) : 3450、3350、3150、1690、1600、1550、1510、1320及び1310 cm<sup>-1</sup>

元素分析 (C<sub>4</sub>H<sub>5</sub>O<sub>3</sub>N<sub>3</sub>)

	C %	H %	N %
測定値	28.25	2.96	40.61
計算値	28.07	2.92	40.94

#### 実施例4

##### 2-(3'-ニトロ-1'-トリアゾリル)酢酸エタノールアミドの製造



2-(3'-ニトロ-1'-トリアゾリル)酢酸メチル 1g、ジオキサン10ml及びモノエタノールアミン1gをとり、80~100℃で1時間撹拌した。ジオキサン及び過剰のエタノールアミンを減圧下に溜去し、淡黄色液体の生成物を得た。メタノール10mlに溶解した後、イオン交換樹脂(ダウ社製: DOWEX 50W) 3gを加え30分間撹拌した。ろ別後、メタノールを溜去し無色液体の精製物を得た。このものは静置することにより固化したので、メタノール/酢酸エチルより再結晶し融点111.7~113℃の無色結晶650mgを得た。

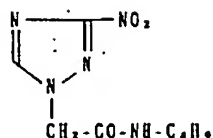
IR (KBr法): 3400, 3300, 1665, 1560, 1525, 1315及び1050  $\text{cm}^{-1}$

元素分析 ( $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{O}_4\text{N}_3$ )

	C %	H %	N %
測定値	33.46	4.16	32.49
計算値	33.49	4.19	32.56

#### 実施例5

#### 2-(3'-ニトロ-1'-トリアゾリル)酢酸ブチルアミドの製造



エタノールアミンに代え、ブチルアミン1gを用いる他は実施例4と同様の操作により、無色固体の生成物を得、これをクロロホルム/ベンゼンより再結晶し、融点89~91℃の無色結晶を得た。

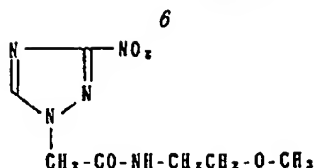
IR (KBr法): 3300, 3150, 1670, 1550, 1510, 1320及び1310  $\text{cm}^{-1}$

元素分析 ( $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{N}_3$ )

	C %	H %	N %
測定値	42.05	5.68	30.81
計算値	42.29	5.73	30.84

#### 実施例6

#### 2-(3'-ニトロ-1'-トリアゾリル)酢酸-2'-メトキシエチルアミドの製造



ブチルアミンに代え、2'-メトキシエチルアミン1gを用いる他は実施例5と同様の操作により無色固体の精製物を得、これをクロロホルム/ベンゼンより再結晶し、融点122.9~123.5℃の無色結晶を得た。

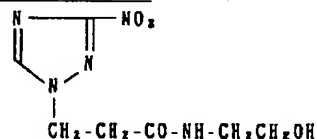
IR (KBr法): 3400, 3100, 1670, 1560, 1510及び1210  $\text{cm}^{-1}$

元素分析 ( $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_4\text{N}_3$ )

	C %	H %	N %
測定値	36.52	4.77	30.45
計算値	36.68	4.80	30.57

#### 実施例7

#### 3-(3'-ニトロ-1'-トリアゾリル)プロピオン酸エタノールアミドの製造



3-ニトロ-1, 2, 4-トリアゾール5g、メタノール50ml、アクリル酸メチル6g及びトリエチルアミン5mlをとり、還流下12時間撹拌した。メタノール、トリエチルアミン及び過剰のアクリル酸メチルを溜去し、残渣をクロロホルムに溶解し、希炭酸水素ナトリウム水溶液で3回洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後脱溶媒し、淡黄色固体の生成物を得た。クロロホルムより再結晶し、融点76.0~76.6℃の無色結晶として、6.2gの3-(3'-ニトロ-1'-トリアゾリル)プロピオン酸メチルを得た。

IR (KBr法): 3100, 1730, 1560, 1555, 1500, 1315及び1220  $\text{cm}^{-1}$

元素分析 ( $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_4\text{N}_3$ )

	C %	H %	N %
測定値	35.85	3.97	28.17
計算値	36.00	4.00	28.00

上記の3-(3'-ニトロ-1'-トリアゾリル)プロピオン酸メチル1g、ジオキサン10ml及びモノエタノールアミン1gをとり、90~100℃で1時間撹拌した。ジオキサン及び過剰のエタノールアミンを減圧下に溜去し、淡黄色液体の生成物を得た。メタノール10mlに溶解した後、イオン交換樹脂(ダウ社製: DOW EX 50W) 3gを加え30分間撹拌し、ろ別後、溶媒

7

を溜去し淡黄色固体の精製物を得た。これをメタノール／酢酸エチルより再結晶し、融点111～112℃の無色結晶600mgを得た。

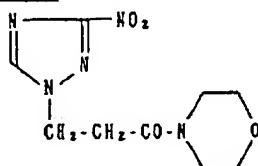
IR (KBr法) : 3450、3350、1660、1570、1510、1320及び1060  $\text{cm}^{-1}$

元素分析 ( $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{O}_4\text{N}_3$ )

	C %	H %	N %
測定値	36.66	4.78	30.50
計算値	36.68	4.80	30.57

#### 実施例8

#### 3-(3'-ニトロ-1'-トリアゾリル)プロピオン酸ホルホリドの製造



3-ニトロ-1, 2, 4-トリアゾール1g、メタノール20ml、アクリル酸ホルホリド1.41g及び28%ナトリウムメトキサイドメタノール溶液0.55mlをとり、還流下12時間撹拌した。メタノールを溜去後残渣を水に溶解し、トルエンで抽出した。脱溶媒後、キシレンより再結晶し、融点115～116℃の無色結晶の生成物を得た。

IR (KBr法) : 3100、1650、1550、1505、1310及び1120  $\text{cm}^{-1}$

元素分析 ( $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_4\text{N}_5$ )

	C %	H %	N %
測定値	42.66	5.14	27.08
計算値	42.35	5.10	27.45

8

\*本発明の上記化合物は放射線治療における増感剤として有用であり、その投与量は腫瘍の種類及び化合物によっても異なるが、一般には、経口剤では20～10000mg、注射剤では0.5～10000mg、座剤では20～10000mgであり、最適投与量は、症状に応じた医師の判断に基づき、放射線の種類、照射線量、照射分割度等に応じて決定される。また、本発明の化合物の投与形態には特に制約はなく、担体として薬学分野で通常使用されるものが使用でき、この分野で慣用されている手段に従って調製される。以下に、本発明化合物の放射線増感効果を具体的な使用例によって示す。

#### 使用例-1

V-79チャイニーズハムスター細胞における放射線増感効果をみるために、V-79細胞10万個をガラスシャーレに単層で培養しておき、対数相のV-79細胞を調製した。所定濃度の供試化合物のメジウム溶液をシャーレに添加し、37℃で60分間静置した後、室温で密閉容器に入れ、窒素ガスを10分間流して酸素を排除し、1.6Gy/分の線量率でX線を照射した。照射後リン酸緩衝液で洗浄し、トリプシンで単細胞にした後、所定量を培養シャーレに入れ、メジウム5mlを加え37℃で7日間培養し、染色後に水洗し、生じたコロニー数を測定した。比較として、化合物を含まないメジウム溶液だけを加え、窒素下で照射したもの及び空気存在下で照射したものについても試験を行った。これらの数値より、細胞の生存率を計算し、照射線量に対する生存率の対数をプロットすると直線関係が得られる。この直線と、生存率が1.0なる水平直線の交点を求めて誘導期間線量:  $D_q$  (Gy) を、直線の勾配から生存率を1/10に減少させるために必要な照射線量:  $D_{10}$  (Gy) を求めた。また、細胞を99.9%不活性化するために必

\*

要な照射線量 ( $D_{0.1\%} = D_q + 3 D_{10}$ ) を求め、空

気中照射の値 ( $D_{0.1\%}^{\text{air}}$ ) との比 ( $D_{0.1\%}^{\text{air}} / D_{0.1\%}$ )

及び窒素気流下照射の値との比 ( $D_{0.1\%}^{\text{N}_2} / D_{0.1\%}$ )

を求め、それぞれ空気基準増感比 (SARA数) 及び窒素基準増感比 ( $\text{N}_2$  基準SARA数) と定義した。得ら

れた結果を第1表に示す。

第 1 表

No.	供 試 化 合 物	*1 濃度	*2 D <sub>q</sub>	*2 D <sub>0.1</sub>	*2 D <sub>0.1%</sub>	SARA数	N <sub>2</sub> 基準 SARA数
参考例 1-1	なし (空気存在下)	—	2.4	3.5	12.9	1.00	2.40
1-2	なし (窒素気流下)	—	5.8	8.4	31.0	0.42	1.00
使用例 1-1	2-(3'-ニトロ-1'-トリアゾリル) 酢酸モ ルホリド (実施例1)	2.0	2.6	3.9	14.3	0.90	2.17
1-2	同 上	5.0	2.3	3.6	13.1	0.98	2.37
1-3	2-(3'-ニトロ-1'-トリアゾリル) 酢酸ピ ペリジド (実施例2)	2.0	2.9	4.6	16.7	0.77	1.86
1-4	2-(3'-ニトロ-1'-トリアゾリル) 酢酸ア ミド (実施例3)	2.0	3.2	4.7	17.3	0.75	1.79

第1表続き

1-5	2-(3'-ニトロ-1'-トリアゾリル) 酢酸エ タノールアミド (実施例4)	2.0	2.8	4.1	15.1	0.85	2.05
1-6	2-(3'-ニトロ-1'-トリアゾリル) 酢酸ブ チルアミド (実施例5)	2.0	3.3	4.8	17.7	0.73	1.75
1-7	2-(3'-ニトロ-1'-トリアゾリル) 酢酸- 2'-メトキシエチルアミド (実施例6)	2.0	2.9	4.6	16.7	0.77	1.86
1-8	2-(3'-ニトロ-1'-トリアゾリル) プロピ オン酸エタノールアミド (実施例7)	2.0	3.0	4.3	15.9	0.81	1.95
1-9	2-(3'-ニトロ-1'-トリアゾリル) プロピ オン酸モルホリド (実施例8)	2.0	3.0	4.1	15.3	0.84	2.03

\*1:濃度 (mM) \*2:照射線量 (Gy)

上記第1表の結果から明らかなように、本発明の特定の置換基を有するニトロトリアゾール化合物は、参考例1-2と比較して1.75倍以上の増感効果を示し、酸素を存在させた場合(参考例1-1)に匹敵する効果を奏しており、放射線増感剤として極めて有効であることが明らかである。

〔発明の効果〕本発明のニトロトリアゾール化合物は、低毒性で高い増感効果を奏するもので、特に、悪性腫瘍中に存在する難治性低酸素細胞の放射線照射による不活性化を促進する放射線増感剤として有用なものである。

フロントページの続き

(51)Int. Cl.<sup>6</sup>

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

// (C 0 7 D 403/06

205:00

249:00)

(C 0 7 D 405/06

249:00

303:00)

(72)発明者 皆川 源信

埼玉県越谷市七左町1-207-3

(72)発明者 中原 豊

埼玉県岩槻市南下新井406-71

(72)発明者 木村 凌治

京都府京都市左京区一乗寺弘殿町56 ハイ

ムフロイデン一乗寺3F-C-8

(7)

特開平7-149737

(72)発明者 椿本 恒雄  
大阪府豊中市新千里北町2丁目10番4号

(72)発明者 鷺海 量一  
大阪府茨木市新堂3丁目19番7号

(72)発明者 阪野 公一  
京都府京都市伏見区石田桜木町3 醍醐石  
田団地13-508



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**